

Rec'd PCT/PTO 28 SEP 2004
PO JP 03/05196

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

20.05.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出願年月日
Date of Application:

2002年 4月26日

出願番号
Application Number:

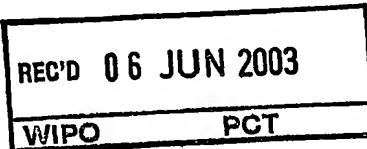
特願2002-125666

[ST.10/C]:

[JP2002-125666]

出願人
Applicant(s):

ダイセル化学工業株式会社

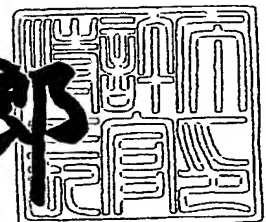


**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 4月 4日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

太田信一郎



出証番号 出証特2003-3024012

Best Available Copy

【書類名】 特許願

【整理番号】 102DK048

【提出日】 平成14年 4月26日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07B 57/00

【発明者】

 【住所又は居所】 愛知県名古屋市東区矢田町2-66-222

 【氏名】 岡本 佳男

【発明者】

 【住所又は居所】 愛知県春日井市神屋町654-265

 【氏名】 山本 智代

【発明者】

 【住所又は居所】 愛知県豊田市豊栄町12-28-2

 【氏名】 窪田 隆輝

【特許出願人】

 【識別番号】 000002901

 【氏名又は名称】 ダイセル化学工業株式会社

【代理人】

 【識別番号】 100063897

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 古谷 馨

 【電話番号】 03(3663)7808

【選任した代理人】

 【識別番号】 100076680

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 溝部 孝彦

【選任した代理人】

 【識別番号】 100087642

 【弁理士】

【氏名又は名称】 古谷 聡

【選任した代理人】

【識別番号】 100091845

【弁理士】

【氏名又は名称】 持田 信二

【選任した代理人】

【識別番号】 100098408

【弁理士】

【氏名又は名称】 義経 和昌

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 010685

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 光学異性体用分離剤及びその製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項1】 担体に多糖誘導体を担持させてなる光学異性体用分離剤において、ヘキサン／クロロホルム／2-プロパノール＝90／10／1の混合溶媒からなる移動相を用いて9種類の光学異性体に対する分離性能を表す α 値が1.50以上であることを特徴とする光学異性体用分離剤。

【請求項2】 9種類の光学異性体に対する分離性能を表す α 値が1.54以上であることを特徴とする請求項1記載の光学異性体用分離剤。

【請求項3】 9種類の光学異性体に対する分離性能を表す α 値が1.56以上であることを特徴とする請求項1記載の光学異性体用分離剤。

【請求項4】 重合性官能基を有する担体に、重合性官能基を有する多糖誘導体である重合性多糖誘導体と、重合性不飽和を有する重合性モノマーとを共重合せしめられ、相互に化学結合していることを特徴とする光学異性体用分離剤。

【請求項5】 重合性官能基を有する担体に、重合性多糖誘導体を担持させた後、重合性モノマーにて共重合せしめられていることを特徴とする請求項4記載の光学異性体用分離剤。

【請求項6】 重合性官能基を有する担体に、重合性官能基を有する多糖誘導体である重合性多糖誘導体と、重合性不飽和を有する重合性モノマーとを共重合せしめられ、相互に化学結合していることを特徴とする請求項4または5に記載の光学異性体用分離剤。

【請求項7】 多糖誘導体は重合性官能基を6位に有する請求項4に記載の光学異性体用分離剤。

【請求項8】 重合性官能基を有する担体に、重合性官能基を有する多糖誘導体である重合性多糖誘導体と、重合性不飽和を有する重合性モノマーとを共重合せしめられ、相互に化学結合していることを特徴とする光学異性体用分離剤の製造方法。

【請求項9】 重合性官能基を有する担体に、重合性多糖誘導体を担持させた後、重合性モノマーにて共重合せしめられていることを特徴とする請求項8記

載の光学異性体用分離剤の製造方法。

【請求項10】 重合性多糖誘導体を合成する際、多糖の誘導体化と重合性官能基の導入とを同時に行うことを特徴とする請求項7に記載の光学異性体用分離剤の製造方法。

【請求項11】 請求項1～7のいずれかに記載の光学異性体用分離剤または請求項8～10のいずれかに記載の製造方法により得られた光学異性体用分離剤を用いて光学異性体を分離する方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は光学異性体用分離剤及びその製造法、並びに光学異性体分離方法に関し、特に高速液体クロマトグラフィー（HPLC）に好適に用いられる、耐溶剤性に優れた光学異性体用分離剤とその製造方法、並びにそれを用いた光学異性体分離方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

従来から多糖類やその誘導体、例えばセルロースやアミロースのエステル又はカルバメート誘導体が高い光学分割能力を示すことはよく知られている。またこれらをシリカゲル上に物理的に吸着、担持させたクロマトグラフィー用分離剤が幅広い光学分割能、高い段数、耐久性を示す優れた分離剤であることも、よく知られている（Y.Okamoto, M.Kawashima and K.Hatada, J.Am.Chem.Soc., 106, 5357, 1984）。

【0003】

しかしながらこれら分離剤は、多糖誘導体をシリカゲルに物理的な吸着によって担持させているために、多糖誘導体を溶解せしめる溶剤は、移動相等に使用することが出来ず、分離条件選択に制約があった。また試料を溶解する溶剤にも制限があり、移動相として使用可能な溶剤に対して溶解性の小さい試料では、特にクロマト分取時において大きな短所があった。さらに分離剤に強く吸着する汚染物質の洗浄においても、洗浄液が制限されるという欠点があった。これらの点か

ら多糖誘導体を担持した分離剤で、かつ耐溶剤性を兼ね備えた分離剤が求められていた。

【0004】

このような問題を解決するために、多糖誘導体を担体上で固定化させる方法がこれまでも提案されている。例えば特開平4-202141号公報においては、多糖類の水酸基部位にエステル結合もしくはウレタン結合を介してビニル基を導入した多糖誘導体を、ビニル基を導入した多孔質担体に対して直接共重合せしめた光学異性体用分離剤が開示されている。

【0005】

また、本発明者らにあっても、先に特公平7-30122号公報において、イソシアネート誘導体を介して多糖誘導体をシリカゲルに化学的に結合させることにより両者の安定性を確保する技術を明らかにし、更に特開平11-171800号公報においては、セルロース誘導体を担持したシリカゲル上でスチレン、ジビニルベンゼンをラジカル共重合させて網掛けをして固定化する方法を提案している。

【0006】

しかし、これらの方法にあっては、特別のイソシアネート誘導体を準備する必要があったり、製造工程が多く、複雑になるといった問題により工業生産に向かなかった。更に、多糖誘導体の固定化率を上げると多糖誘導体本来の高い光学分割能力が失われ、また一方、高い光学分割能力を保つためには、多糖誘導体の固定化率を下げる必要があり、多糖誘導体本来の高い光学分割能力と十分な耐溶剤性を兼ね備えた光学異性体用分離剤は存在しなかった。

【0007】

従って、多糖誘導体本来の高い光学分割能力を有しかつ耐溶剤性を兼ね備え、更には短工程で製造可能な光学異性体用分離剤が強く望まれていた。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、かかる事情を背景にしてなされたものであって、その課題は多糖誘導体本来の高い光学分割能力と十分な耐溶剤性を兼ね備えた光学異性体用分離剤

及びそれを短工程で効率よく製造し得る方法を提供することである。

【0009】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記課題を解決すべく、多糖誘導体本来の高い光学分割能力と十分な耐溶剤性を兼ね備えた光学異性体用分離剤に関して鋭意研究を行った結果、本発明を完成した。

【0010】

本発明は、担体に多糖誘導体を担持させてなる光学異性体用分離剤において、ヘキサン／クロロホルム／2-プロパノール＝90／10／1の混合溶媒からなる移動相を用いて9種類の光学異性体に対する分離性能を表す α 値が1.50以上であることを特徴とする光学異性体用分離剤である。

【0011】

9種類の光学異性体に対する分離性能を表す α 値が1.54以上であることが好ましい。 α 値が1.56以上であることがより好ましい。

【0012】

また、本発明は、重合性官能基を有する担体に、重合性官能基を有する多糖誘導体である重合性多糖誘導体と、重合性不飽和を有する重合性モノマーとを共重合せしめられ、相互に化学結合していることを特徴とする光学異性体用分離剤である。

【0013】

重合性官能基を有する担体に、重合性多糖誘導体を担持させた後、重合性モノマーにて共重合せしめられていることが好ましい。

【0014】

重合性官能基を有する担体に、重合性官能基を有する多糖誘導体である重合性多糖誘導体と、重合性不飽和を有する重合性モノマーとを共重合せしめられ、相互に化学結合していることが好ましい。多糖誘導体は重合性官能基を6位に有することがさらに好ましい。多糖誘導体は重合性官能基を6位以外に有してもよい。

【0015】

本発明は、重合性官能基を有する担体に、重合性官能基を有する多糖誘導体である重合性多糖誘導体と、重合性不飽和を有する重合性モノマーとを共重合せしめられ、相互に化学結合していることを特徴とする光学異性体用分離剤の製造方法を提供する。

【0016】

重合性官能基を有する担体に、重合性多糖誘導体を担持させた後、重合性モノマーにて共重合せしめられていることが好ましい。

【0017】

重合性多糖誘導体を合成する際、多糖の誘導体化と重合性官能基の導入とを同時に行うことが好ましい。

【0018】

さらに本発明は、上記に記載の光学異性体用分離剤または上記の製造方法により得られた光学異性体用分離剤のいずれかを用いて光学異性体を分離する方法またはそれら光学異性体用分離剤化合物の光学異性体分離用途を提供する。

【0019】

【発明の実施の形態】

以下、本発明の実施の形態を詳細に説明する。

【0020】

本発明における多糖とは、合成多糖、天然多糖及び天然物変成多糖のいずれかを問わず、光学活性であればいかなるものでもよいが、好ましくは結合様式の規則性の高いものが望ましい。例示すれば β -1, 4-グルカン（セルロース）、 α -1, 4-グルカン（アミロース、アミロペクチン）、 α -1, 6-グルカン（デキストラン）、 β -1, 6-グルカン（ブスツラン）、 β -1, 3-グルカン（例えばカードラン、シゾフィラン等）、 α -1, 3-グルカン、 β -1, 2-グルカン（Crown Gall多糖）、 β -1, 4-ガラクトン、 β -1, 4-マンナン、 α -1, 6-マンナン、 β -1, 2-フラクタン（イヌリン）、 β -2, 6-フラクタン（レバン）、 β -1, 4-キシラン、 β -1, 3-キシラン、 β -1, 4-キトサン、 α -1, 4-N-アセチルキトサン（キチン）、プルラン、アガロース、アルギン酸等であり、アミロースを含有する澱粉も含まれる。これ

らの中では、高純度の多糖を容易に入手できるセルロース、アミロース、 β -1, 4-キシラン、 β -1, 4-キトサン、キチン、 β -1, 4-マンナン、イヌリン、カードラン等が好ましく、特にセルロース、アミロースが好ましい。

【0021】

これらの多糖の数平均重合度（1分子中に含まれるピラノースあるいはフラノース環の平均数）は5以上、好ましくは10以上であり、特に上限はないが、500以下であることが取り扱いの容易さの点で望ましい。

【0022】

本発明に用いられる多糖誘導体としては、上記のような多糖の水酸基の一部に該水酸基と反応しうる官能基を有する化合物を、従来公知の方法でエステル結合あるいはウレタン結合させることにより誘導体化して得られる化合物が挙げられる。ここでヒドロキシ基と反応しうる官能基を有する化合物としては、イソシアノン酸誘導体、カルボン酸、エステル、酸ハライド、酸アミド、ハロゲン化物、エポキシ化合物、アルデヒド、アルコールあるいはその他脱離基を有する化合物であれば何でもよく、これらの脂肪族、脂環族、芳香族、ヘテロ芳香族化合物を用いることができるが、それらの化合物の中でも特に、ハロゲン原子又は炭素数1～3のアルキル基で置換されたフェニルイソシアナート化合物が好適に用いられる。本発明に用いられる多糖誘導体として特に好ましいものは、1単糖当たり0.1個以上のエステル結合又はウレタン結合を有する多糖のエステル又はカルバメート誘導体である。

【0023】

更に、本発明に用いられる重合性多糖誘導体は、上述の多糖誘導体の形成に際して、例えばビニル結合に代表される重合性不飽和基を有する上記と同様の化合物を用いて、前記した多糖の化学修飾を行い製造される。多糖のヒドロキシ基と反応して、エステル結合もしくはウレタン結合を生じる公知の重合性不飽和基を有する化合物が適宜に選択され、例えば、塩化アクリロイル、塩化メタクリロイル、塩化ビニルベンゾイル等の不飽和酸ハロゲン化物類、ビニルフェニルイソシアナートやイソシアナートエチルメタアクリレート等の不飽和イソシアナート類を挙げることができる。また、更に重合性不飽和基は一つでも複数個存在してい

てもよい。

【0024】

重合性多糖誘導体中に存在する重合性不飽和基の割合は、多糖のヒドロキシ基の5～50%、好ましくは5～35%である。

【0025】

本発明における重合性多糖誘導体とは、前記した多糖のヒドロキシ基の一部がエステル基又はカルバメート基に変換され、そしてその置換基の一部が更に所定の重合性不飽和基に置換されることにより構成される。

【0026】

多糖の6位のヒドロキシ基の一部に重合性不飽和基を選択的に導入することが好ましい。

【0027】

または、多糖の一部のヒドロキシ基の一部がエステル基又はカルバメート基に置換する工程と、該エステル基又はカルバメート基を介して重合性不飽和基を導入する工程とを同時に行い、重合性不飽和基の導入位置を限定しない方法もある。このような合成方法を採用することにより、重合性多糖誘導体の合成工程が一段階となり合成が大幅に簡略化できる。

【0028】

本発明に用いられる担体としては、多孔質有機担体または多孔質無機担体が挙げられ、好ましくは多孔質無機担体である。多孔質有機担体として適当なものは、ポリスチレン、ポリアクリルアミド、ポリアクリレート等からなる高分子物質であり、多孔質無機担体として適当なものは、シリカ、アルミナ、マグネシア、ガラス、カオリン、酸化チタン、ケイ酸塩、ヒドロキシアパタイトなどであり、特に好ましい担体はシリカゲルである。担体の粒径は $1\mu\text{m}\sim 300\mu\text{m}$ 、好ましくは $1\mu\text{m}\sim 100\mu\text{m}$ であり、平均孔径は $200\text{\AA}\sim 8000\text{\AA}$ 、好ましくは $200\text{\AA}\sim 4000\text{\AA}$ である。その表面は、残存シラノール基の影響を排除するために表面処理が施されていることが望ましいが、もちろん表面処理が施されていなくても問題はない。

【0029】

本発明においては、例えばビニル結合に代表される重合性不飽和基を有する上記と同様の化合物を用いて公知の方法で合成された、重合性不飽和基を有する担体が用いられる。担体に対する重合性不飽和基の具体的な導入方法については、特開平4-202141号公報に開示されているところである。本発明においては、例えばシリカゲル表面のヒドロキシ基（シラノール基）に対して、3-アミノプロピルシランを用いて、シリカゲル表面のアミノアルキル化を行った後、そのアミノ基に対して（メタ）アクリロイロキシアルキルイソシアナートを反応せしめて、重合性不飽和基としてアクリル基またはメタクリル基を導入する方法、あるいはシリカゲルに3-（トリメトキシシリル）プロピルメタアクリレートに代表される不飽和基を含むシラン処理剤を直接反応させ、目的の重合性不飽和基を導入する方法が挙げられる。

【0030】

本発明において、多糖誘導体に導入される重合性不飽和基と担体に導入される重合性不飽和基とは、同じであっても異なってもよい。

【0031】

本発明にあつては、重合性多糖誘導体、重合性不飽和基を有する担体と共に、更に重合性不飽和モノマーを用いて、これら3つの重合性不飽和基をラジカル共重合せしめることにより、かかる重合性多糖誘導体の固定化率を高め、以って耐溶剤性を向上せしめるようにしたものである。ここで用いられる重合性不飽和モノマーとしては、エチレン性二重結合を有する公知の各種低分子モノマーを用いることができ、例えば、スチレン、ジビニルベンゼンなどのビニル基を含有する炭化水素化合物、メタクリル酸エステル、メタクリル酸アミド等のメタクリル酸誘導体、アクリル酸エステル、アクリル酸アミド等のアクリル酸誘導体、ケイ素を含有する化合物等が挙げられ、これらの一種または複数種を組合わせて用いられる。この中では、特にスチレンやジビニルベンゼンが好適に用いられる。更に多糖誘導体に導入される重合性不飽和基と担体に導入される重合性不飽和基、更に重合性不飽和モノマーは同じ種類であっても異なる種類であってもよいが、重合性不飽和モノマーは多糖誘導体に導入される重合性不飽和基と担体に導入される重合性不飽和基とは異なっていることが好ましい。

【0032】

重合性不飽和モノマーは、その共重合の対象となる重合性多糖誘導体の有する有効な光学分割能に悪影響をもたらさない程度において、適宜の割合で添加されるが、一般に重合性多糖誘導体100重量部に対して1～50重量部、好ましくは5～30重量部、更に好ましくは5～15重量部の割合で添加される。

【0033】

本発明に従って、重合性多糖誘導体を重合性不飽和基を有する担体及び重合性不飽和モノマーとラジカル共重合せしめるに際しては、あらかじめ重合性不飽和基を有する担体上に重合性多糖誘導体を担持させておくことが好ましい。なお、担体に担持する多糖誘導体の量は、担体に対して10～60重量%が好ましく、特に15～45重量%が望ましい。重合性不飽和基を有する担体上に重合性多糖誘導体を担持せしめた後、適当な溶媒下で重合性不飽和モノマーとラジカル開始剤を添加し目的とする重合性多糖誘導体と重合性不飽和基を有する担体、及び重合性不飽和モノマーとを共重合させる。この場合で用いられるラジカル開始剤は、 α 、 α' -アゾビスイソブチロニトリル (AIBN) 等公知のものが適宜用いられる。

【0034】

本発明における多糖誘導体の固定化率とは、上述の方法により重合性多糖誘導体を重合性不飽和基を有する担体及び重合性不飽和モノマーとラジカル共重合せしめて得られた光学異性体用分離剤を、多糖誘導体の種類によって異なるが、例えばテトラヒドロフラン (THF)、アセトン、クロロホルム等多糖誘導体が可溶する溶媒で洗浄した後の洗浄液中に溶出されてきた重合性多糖誘導体又は多糖誘導体を回収し、得られた重合性多糖誘導体又は多糖誘導体を重溶媒に溶かし、既知量のメタノールを添加しNMRを測定した結果から、メタノールと重合性多糖誘導体又は多糖誘導体のピーク強度比から析出した重合性多糖誘導体又は多糖誘導体の重量を算出し、重合前担体に吸着していた重合性多糖誘導体又は多糖誘導体の重量とあわせて算出される。本発明における固定化率は、70%以上が好ましく、80%以上であることが更に好ましい。この方法における光学異性体用分離剤の洗浄方法としては、例えば、光学異性体用分離剤1～5gに対して5～

40ml程度の多糖誘導体可溶溶媒を用い1～3回洗浄する方法が挙げられる。

【0035】

光学異性体に対する分離性能 α 値の平均値は次のように求めることができる。
 分離剤を充填剤として用い、長さ25cm、内径2mmのステンレス製カラムにスラリー充填法で充填し、光学異性体用カラムを作成し、液体クロマトグラフィー用によりラセミ体化合物の光学分割を行う。分析条件は、移動相：ヘキサン（H）／クロロホルム（C）／2-プロパノール（I）＝90／10／1、流速：0.1又は0.2ml/min、温度：25℃、検出254nmである。分離係数（ α ）は以下の式より求めた。

【0036】

$$\text{分離係数}(\alpha) = k_1' / k_2'$$

ただし、 k_1' 及び k_2' は $k_1' = ((t_1 - t_0) / t_0)$ 、 $k_2' = ((t_2 - t_0) / t_0)$ を表し、この t_1 及び t_2 は各光学異性体の溶出時間を示し、 t_0 はトリ-tert-ブチルベンゼンの溶出時間を示す。

【0037】

本発明の光学異性体用分離剤は、ガスクロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィーなどのクロマトグラフィー用の分離剤として有用であるが、特に液体クロマトグラフィー用の分離剤、更に好ましくは擬似移動床式クロマトグラフィー用の充填剤として用いるのが好ましい。

【0038】

本発明の光学異性体用分離剤は、多糖誘導体本来の高い光学分割能力と十分な耐溶剤性を兼ね備え、更に短工程で効率よく製造できるため、各種の光学異性体の分離に有用である。

【0039】

【実施例】

以下、本発明を実施例によって詳細に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

【0040】

(A) シリカゲル表面への重合性不飽和基の導入

A-1 2-メタクリロイロキシエチル基を導入した不飽和シリカゲル (MA-Si) の合成

A-1-1 シリカゲルの表面処理

シリカゲル (孔径: 1000 Å、粒子サイズ: 7 μm) 50 g を用い、その表面のヒドロキシ基に対して、3-アミノプロピルトリエトキシシラン 20 ml を、従来と同様にして反応せしめて、その表面のアミノプロピル化を行い、アミノプロピル化シリカゲル (A-Si) を得た。

【0041】

A-1-2 重合性官能基の導入

A-1-1 で得られたアミノプロピル化シリカゲル 3.5 g を用い、乾燥トルエン 10 ml を反応媒体として、これに 2-メタクリロイロキシエチルイソシアナート 0.187 g を加え、90~100℃ で 5 時間過熱還流させることにより、シリカゲル表面のアミノプロピル基におけるアミノ基と 2-メタクリロイロキシエチルイソシアナートのイソシアナート基とを反応せしめ、重合性不飽和基として 2-メタクリロイロキシエチル基を導入した不飽和シリカゲル (MA-Si) 3.50 g を得た。

【0042】

A-2 プロピルメタアクリレート基を導入した不飽和シリカゲル (M-Si) の合成

シリカゲル (孔径: 1000 Å、粒子サイズ: 7 μm) 10 g を用い、2, 2-ジフェニル-1-ピクリルヒドラジル (DPPH) と N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) の混合溶媒を反応媒体として、これに 3-(トリメトキシシリル)プロピルメタアクリレート 4.3 ml を加え、120℃ で 6 時間過熱還流させることによりシリカゲル表面にプロピルメタアクリレート基を導入した不飽和シリカゲル (M-Si) を 10 g 得た。

【0043】

(B) 重合性多糖誘導体の合成

B-1 6位の一部にビニル基を有するセルロースフェニルカルバメート誘導体 (6-CVDMPC) の合成

B-1-1 セルロース2, 3-オービス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) の合成

セルロース (メルク社製 ミクロクリスタリンアピセル) 6.02 g と塩化リチウム 4.06 g とを乾燥後、脱水N, N-ジメチルアセトアミド 60 ml を加え、80℃で12時間、加熱還流することによりセルロースを膨潤させた。次いで、トリフェニルメチルクロライド 20.6 g 及び乾燥ピリジン 120 ml を加え、再び80℃で12時間加熱攪拌することにより、セルロースの6位の保護を行った後、3, 5-ジメチルフェニルイソシアナート 21.9 g を加え、そのまま12時間加熱攪拌することにより、セルロースの2位及び3位のヒドロキシ基のカルバメート化を行った。

【0044】

その後、得られたセルロースカルバメート化合物を回収し、メタノールで洗浄した後、1% HCl-メタノール 800 ml 中で攪拌することにより、脱保護を行い、6位のヒドロキシ基を再生することにより、目的とするセルロース2, 3-オービス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) 17.5 g を得た。

【0045】

B-1-2 6位の一部にビニル基を有するセルロースフェニルカルバメート誘導体 (6-CVDMPC) の合成

上記B-1-1で得られたセルロース2, 3-オービス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) の4.46 g に乾燥ピリジン 90 ml を加え、90℃で加熱攪拌することにより、セルロース2, 3-オービス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) を溶解した後、4-ビニルフェニルイソシアナート 0.85 g を加え、続いて3, 5-ジメチルフェニルイソシアナート 2.01 g を加えて12時間加熱攪拌することにより、6位のヒドロキシ基が4-ビニルフェニルカルバメート基にて置換されたセルロース2, 3-オービス (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) - 6-オー (3, 5-ジメチルフェニルカルバメート) / (4-ビニルフェニルカルバメート) (6-CVDMPC) 2.97 g を得た。尚、この生成物を¹H-NMRにて分析した結果、6位に導入されたビニル基の割合は27.6%であった。

【0046】

B-2 6位の一部にメタクリル基を有するセルロースフェニルカルバメート誘導体(6-CMDMPC)の合成

上記B-1-1で得られたセルロース2,3-0-ビス(3,5-ジメチルフェニルカルバメート)2.0gに乾燥ピリジン14mlを加え、90℃で加熱攪拌してかかる誘導体を溶解させた後、2-メタクリロイロキシエチルイソシアナート0.31gを加え、加熱攪拌し、添加したイソシアナートが完全に反応して消費されたことを確認した後、3,5-ジメチルフェニルイソシアナート0.71gを加え、12時間加熱攪拌することにより、残った6位のヒドロキシ基のカルバメート化を行い、目的とするセルロース2,3-0-ビス(3,5-ジメチルフェニルカルバメート)-6-0-(2-メタクリロイロキシエチルカルバメート)/(3,5-ジメチルフェニルカルバメート)(6-CMDMPC)1.90gを得た。また、 $^1\text{H-NMR}$ により、その6位に導入されたビニル基の割合が27%であることを認めた。

また2-メタクリロイロキシエチルイソシアナートの量を代えて、上記と同様にして、6位に導入されたビニル基の割合が10%である6-CMDMPCを得た。

【0047】

実施例1 (6-CMDMPC)をMA-Si上でスチレンにより固定化した分離剤の合成

上記B-2で得られたセルロース誘導体である6位に導入されたビニル基の割合が10%である6-CMDMPCをTHFに溶解し、上記A-1で得られたMA-Siに対し25重量%の割合で担持した後、真空処理して酸素を除去し、ついで、窒素雰囲気下において、重合系のビニル基に対して1/30に相当するモル数の乾燥 α , α' -アゾビスイソブチロニトリル(AIBN)を無水ヘキサン5.7mlに溶解し、多糖誘導体に対して10重量%のスチレンを添加した。乾燥させたシリカゲル1.0gに上述の調整溶液1.9mlを加え、60℃の高温槽中で20時間ラジカル重合を行った。重合停止後、得られたシリカゲルをTHF20mlを用いて2回洗浄し、目的の分離剤を得た。

【0048】

一方、洗浄に寄与したTHF溶液を回収した後、減圧下でTHFを取り除き析

出した多糖誘導体を回収した。回収した多糖誘導体を重溶媒に溶かし、そこにメタノール $1 \mu\text{l}$ を添加し NMR を測定した。その結果得られたメタノールと多糖誘導体のピーク強度比から析出した誘導体の重量を算出し、重合前のシリカゲルに吸着している誘導体の重量とあわせて固定化率を算出した。

【0049】

実施例 2 (6 位に導入されたビニル基の割合が 10% である 6-CMDMPC を M-Si 上でスチレンにより固定化した分離剤の合成

2-メタクリロキシエチル基を導入した不飽和シリカゲル (MA-Si) を上記 A-2 で得られたプロピルメタアクリレート基を導入した不飽和シリカゲル (M-Si) に変えたほかは、実施例 1 と同様の方法により目的の分離剤を得た。更に、実施例 1 と同様の方法により多糖誘導体の固定化率を算出した。

【0050】

実施例 3 光学分割能評価

実施例 1 と 2 で調製した分離剤を充填剤として用い、長さ 25 cm、内径 2 mm のステンレス製カラムにフリー充填法で充填し、光学異性体用カラムを作成した。

【0051】

これらのカラムを用い、液体クロマトグラフィー用により表 1 に示す各種ラセミ体化合物の光学分割を行った。分析条件は、移動相：ヘキサン (H) / クロロホルム (C) / 2-プロパノール (I) = 90 / 10 / 1、流速：0.1 又は 0.2 ml/min、温度：25℃、検出 254 nm で行った。尚、表中の分離係数 (α) は以下の式より求めた。

【0052】

$$\text{分離係数 } (\alpha) = k_1' / k_2'$$

ただし、 k_1' 及び k_2' は $k_1' = ((t_1 - t_0) / t_0)$ 、 $k_2' = ((t_2 - t_0) / t_0)$ を表し、この t_1 及び t_2 は各光学異性体の溶出時間を示し、 t_0 は トリ-tert-ブチルベンゼンの溶出時間を示す。

【0053】

移動相をヘキサン (H) / クロロホルム (C) / 2-プロパノール (I) = 9

0/1 0/1とした場合の結果を表1に示した。

【0054】

比較例1

6位に導入されたビニル基の割合が27%である6-CMDMPCを重合性不飽和基を有しないシリカゲル(A-Si)上でスチレンにより固定化した分離剤の合成

2-メタクリロイロキシエチル基を導入した不飽和シリカゲル(MA-Si)の代わりに上記A-1-1で得られたアミノプロピル化シリカゲル(A-Si)を用い、AIBNの添加量を多糖誘導体の1/50としたほかは、実施例1と同様の方法により目的の分離剤を得た。更に、実施例1と同様の方法により多糖誘導体の固定化率を算出した。

【0055】

比較例2

6位に導入されたビニル基の割合が27%である6-CVDMPCをMA-Si上でスチレンを添加せずに固定化した分離剤の合成

上記A-1-1で得られたセルロース誘導体(6-CVDMPC)をTHFに溶解し、上記A-1-1で得られたMA-Siに対し25重量%の割合で担持した後、真空処理して酸素を除去し、ついで、窒素雰囲気下において、重合系のビニル基に対して1/50に相当するモル数の乾燥 α, α' -アゾビスイソブチロニトリル(AIBN)を無水ヘキサン5.7mlに溶解した。乾燥させたシリカゲル1.0gに上述の調整溶液1.9mlを加え、60℃の高温槽中で20時間ラジカル重合を行った。重合停止後、得られたシリカゲルをTHF20mlを用いて2回洗浄し、洗浄後のシリカゲルを乾燥させて目的の分離剤を得た。

【0056】

比較例3

6位に導入されたビニル基の割合が27%である6-CVDMPCをA-Si上でスチレンを添加せずに固定化した分離剤の合成

MA-SiをA-Siに変えたほかは、比較例2と同様の方法で目的の分離剤を得た。

【0057】

比較例4

比較例 1～3 で調製した分離剤を用い、実施例 3 と同様の方法で各種ラセミ体化合物の光学分割を行った。結果を表 1 に示す。

【0058】

【表 1】

H/C/I=90/10/1

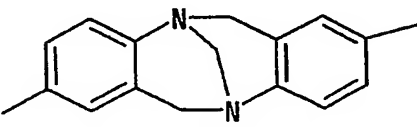
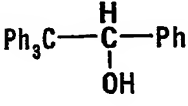

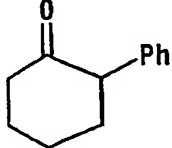
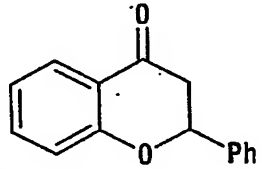
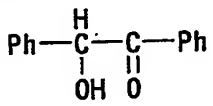
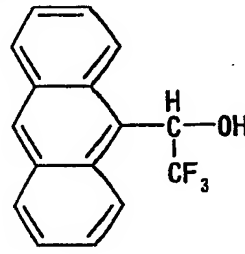
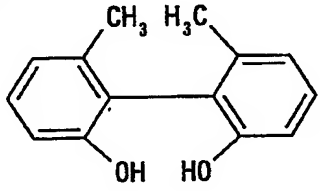
充填剤	実施例 1	実施例 2	比較例 1	比較例 2	比較例 3
シリカゲル	MA-Si	M-Si	A-Si	MA-Si	A-Si
多糖誘導体	6-CMDMPC	6-CMDMPC	6-CMDMPC	6-CVDMPC	6-CVDMPC
ステレン添加量(%)	10	10	10	—	—
固定化率(%)	90	80	99	70	50
ラセミ体化合物 1	1.86	1.58	1.68	1.63	1.44
ラセミ体化合物 2	1.60	1.95	1.0	1.4	1.62
ラセミ体化合物 3	1.23	1.36	1.2	1.25	1.28
ラセミ体化合物 4	1.21	1.23	1.2	1.15	1.16
ラセミ体化合物 5	1.37	1.31	1.36	1.3	1.28
ラセミ体化合物 6	2.52	3.15	2.5	2.41	2.45
ラセミ体化合物 7	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
ラセミ体化合物 8	1.20	1.27	1.12	1.21	1.26
ラセミ体化合物 9	2.04	2.24	1.8	1.91	1.56
α 値の平均値	1.56	1.68	1.43	1.47	1.45

【0059】

表 1 中の 1～9 のラセミ体化合物は次の表 2 のとおりである。

【0060】

【表2】

1 	4 	7 Co(acac) ₃
2 	5 	8 
3 	6 	9 

【0061】

表1中の α 値の平均値とは9種類のラセミ体化合物の α 値の平均値である。分かれていないサンプル(c a. 1)は1.0で計算した。一般的に化学結合型充填剤は現行の担持型と比較して10～20%程度分離性能が落ちるといわれているが、実施例1～2では分離性能は十分保たれている。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 多糖誘導体本来の高い光学分割能力と十分な耐溶剤性を兼ね備えた光学異性体用分離剤及びそれを短工程で効率よく製造し得る方法の提供。

【解決手段】 担体に多糖誘導体を担持させてなる光学異性体用分離剤において、ヘキサン／クロロホルム／2-プロパノール＝90／10／1の混合溶媒からなる移動相を用いて9種類の光学異性体に対する分離性能を表す α 値が1.50以上である光学異性体用分離剤であり、特に高速液体クロマトグラフィー（HPLC）に好適に用いられる。耐溶剤性に優れている。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000002901]

1. 変更年月日	1990年 8月28日
[変更理由]	新規登録
住 所	大阪府堺市鉄砲町1番地
氏 名	ダイセル化学工業株式会社